



⑮ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 100 23 130 A 1**

⑤① Int. Cl.⁷:
C 07 K 14/40

⑳ Aktzeichen: 100 23 130.6
㉑ Anmeldetag: 11. 5. 2000
㉒ Offenlegungstag: 22. 11. 2001

DE 100 23 130 A 1

㉓ **Anmelder:**
Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der
angewandten Forschung e.V., 80636 München, DE

㉔ **Vertreter:**
Gleiss & Große, Patentanwaltskanzlei, 70469
Stuttgart

㉕ **Erfinder:**
Rupp, Steffen, Dr., 70195 Stuttgart, DE; Johannes,
Franz-Josef, Dr., 71229 Leonberg, DE; Sohn, Kai,
Dr., 73527 Schwäbisch Gmünd, DE

⑤② **Entgegenhaltungen:**
WO 98 18 927 A1
Lo, H.J.[u.a.]: Nonfilamentous *C. albicans* Mutants
are Avirulent. In: Cell, 1997, Vol.90, S.939-949;
Fonzi, W.A. u. Irwin M.Y.: Isogenic Strain Con-
struction and Gene Mapping in *Candida albicans*.
In: Genetics, 1993, Vol.134, S.717-728;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- ⑤④ **Hyphenspezifische Faktoren aus *Candida albicans***
⑤⑤ Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren und Mittel
zur Gewinnung von diagnostisch nutzbaren und thera-
peutisch wirksamen Substanzen gegen Infektionskrank-
heiten.

DE 100 23 130 A 1

ATTORNEY DOCKET NUMBER: 10182-016-999
SERIAL NUMBER: 10/032,585
REFERENCE: DL

Beschreibung

- [0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Nucleotidsequenzen, die hyphenspezifische Proteine codieren, Vektoren, die diese Sequenzen enthalten, Wirtszellen, die diese Nucleotidsequenzen oder Vektoren aufweisen, hyphenspezifische Proteine, Antikörper, die gegen diese hyphenspezifischen Proteine gerichtet sind, Verfahren zur Herstellung der Proteine und Antikörper sowie diagnostische und pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Nucleotidsequenzen, Proteine, Wirtszellen und/oder Antikörper enthalten.
- [0002] Zu den Sprosspilzen oder Hefen zählen neben den schon seit langem zum Beispiel in der Lebensmittelindustrie kommerziell genutzten Hefen der Familie Saccharomycetaceae, auch asporogene Hefen wie beispielsweise Hefen der Gattung *Candida*. Einige Angehörige der Gattung *Candida* sind in der Lage, Mycelverbände zu bilden, andere vermehren sich lediglich durch Sprossung. *Candida albicans* ist der am häufigsten isolierte humanpathogene Pilz. *Candida albicans* verursacht häufig opportunistische Infektionen, also Infektionen durch normalerweise relativ unproblematische Keime bei immunsupprimierten Patienten. Derartige Infektionen nehmen bei diesen Patienten einen schweren Verlauf und verkürzen die Überlebenszeit zum Beispiel HIV-Infizierter oder mittels Chemo- oder Radiotherapie behandelter Krebspatienten entscheidend. Gegenwärtig wird die Behandlung von systemischen Infektionen mit *Candida albicans* hauptsächlich mittels Azolen oder Polyenen durchgeführt. Die Behandlung mittels dieser beiden Substanzklassen weist jedoch Nachteile auf. Polyene führen zu starken Nebenwirkungen, gegen die Azole entwickeln sich zunehmend Resistenzen (DiDomenico, 1999, Curr. Opin. Microbiol. 2, 509 bis 515, Georgopapadakou, 1998, Curr. Opin. Microbiol. 1, 547 bis 557).
- [0003] Die Entwicklung weiterer verbesserter Antimycotica zur Behandlung von durch Vertreter der Familie *Candida* hervorgerufene Infektionen ist daher dringend erforderlich.
- [0004] Das der vorliegenden Erfindung zugrundeliegende technische Problem besteht also darin, Mittel zur Entwicklung von diagnostisch und therapeutisch wirksamen Substanzen sowie diese Substanzen selbst bereitzustellen, die der Diagnose und Therapie von durch *Candida albicans* hervorgerufenen Infektionen dienen.
- [0005] Die Erfindung löst das ihr zugrundeliegende technische Problem durch die Bereitstellung von Nucleotidsequenzen, welche für die Clonierung und Expression eines Gens für ein hyphenspezifisches Protein aus *Candida*, insbesondere *Candida albicans*, geeignet sind, wobei diese Nucleotidsequenzen ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus
- (a) einer Nucleotidsequenz, definiert in einer der SEQ ID Nr. 1, 2, 3, 4, 9, 10, 11 und 12 eines komplementären Strangs oder Teils davon,
 - (b) einer Nucleotidsequenz, codierend eine Aminosäuresequenz definiert in einer der SEQ ID Nr. 5 bis 8, eines komplementären Strangs oder Teils davon und
 - (c) einer Nucleotidsequenz, die mit einer der (a) oder (b) genannten Nucleotidsequenzen hybridisiert.
- [0006] Die erfindungsgemäßen Nucleotidsequenzen codieren ausschließlich in der pathogenen hyphal wachsenden Form von *Candida albicans* exprimierte Proteine. Die erfindungsgemäß beschriebenen Nucleotidsequenzen und die davon codierten Proteine weisen keine signifikanten Homologien, beispielsweise mit Proteinen von *Saccharomyces cerevisiae*, einem verwandten, nicht pathogenen nicht hyphal wachsenden Pilz auf. Überdies ist bekannt, dass *Candida albicans*-Formen, die keine Hyphen ausbilden, im Modellsystem (*Mus musculus*) avirulent sind (Lo et al., 1997, Cell 90, 939 bis 949). Die spezifisch in der pathogenen Form von *Candida albicans* vorkommenden Nucleotidsequenzen und Proteine stellen daher ausgezeichnete diagnostische Hilfsmittel für das Erkennen von Candidosen dar, insbesondere zum Erkennen von *Candida albicans*-Infektionen.
- [0007] Überdies erweisen sich die erfindungsgemäßen Nucleotidsequenzen und Proteine als besonders wertvoll für die Entwicklung von Medikamenten zur Bekämpfung von Candidosen. Die erfindungsgemäßen Nucleotidsequenzen und Proteine können als Targets für die Identifikation spezifisch auf diese wirkender Substanzen eingesetzt werden. So können etwa Substanzbibliotheken auf die Interaktion der in ihnen vorhandenen Substanzen mit erfindungsgemäßen Proteinen oder ihre Wirkung auf die Expression der erfindungsgemäßen Nucleotidsequenzen hin untersucht werden.
- [0008] Die Erfindung betrifft daher in bevorzugter Ausführungsform eine vorgenannte Nucleotidsequenz, wobei diese Nucleotidsequenz eine proteincodierende Nucleotidsequenz ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Nucleotidsequenzen der SEQ ID Nr. 1 bis 4. Diese Nucleotidsequenzen codieren die in SEQ ID Nr. 5 bis 8 dargestellten Aminosäuresequenzen. Diese Sequenzen können besonders hilfreich bei der Entwicklung neuer Therapeutika sein, indem sie die rekombinante Herstellung der von ihnen codierten Proteine oder Abwandlungen davon ermöglichen. Überdies können Antisense Konstrukte oder komplementäre Stränge der codierenden Nucleotidsequenzen oder Teils davon verwendet werden, um die endogene Expression der erfindungsgemäßen Nucleotidsequenzen in *Candida*-Arten zu verhindern oder zu reduzieren.
- [0009] Die Erfindung betrifft in einer weiteren bevorzugten Ausführungsform die vorgenannten Nucleotidsequenzen, wobei diese regulatorische Elemente darstellen, also Elemente, die insbesondere die Transcription mit diesen regulatorischen Elementen funktionell verbundener proteincodierender Bereiche ermöglichen, beispielsweise Promotoren, Transcriptionsterminationssignale, Silencer, Enhancer usw. Diese besonders bevorzugten Nucleotidsequenzen können insbesondere Promotoren sein, besonders bevorzugt der in SEQ ID Nr. 12 dargestellte Promoter. Die erfindungsgemäßen regulatorischen Elemente, insbesondere Promotoren, besonders bevorzugt der Promoter, dargestellt in SEQ ID Nr. 12, erweisen sich als besonders vorteilhaft, insofern als dass sie die für die Induktion von hyphenspezifisch exprimierten Proteinen notwendigen Regulationssequenzen aufweisen und demgemäß als hyphenspezifische Modellpromotoren verwendet werden können, um neue homologe Promotersequenzen und zugehörige an der Hyphenbildung beteiligte Gene zu identifizieren.
- [0010] Die Erfindung betrifft in einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform die vorgenannten Nucleotidsequenzen, wobei diese in isolierter und gereinigter Form vorliegen, in besonders bevorzugter Ausführungsform als DNA- oder RNA-Sequenzen.

[0011] Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung wird unter einem hyphenspezifischen Protein ein Protein und/oder Peptid verstanden, welche ausschließlich in Arten der Gattung *Candida* exprimiert werden und vorzugsweise für die Virulenz von *Candida*, insbesondere *Candida albicans* bedeutend sind.

[0012] Die erfindungsgemäßen Nucleinsäuremoleküle können aus natürlichen Quellen isoliert werden, vorzugsweise aus *Candida albicans*, oder sie können nach bekannten Verfahren synthetisiert werden. Mittels gängiger molekularbiologischer Techniken ist es möglich, verschiedenartige Mutationen in die erfindungsgemäßen Nucleinsäuremoleküle einzufügen, die zu der Synthese von Proteinen mit eventuell veränderten biologischen Eigenschaften führen, die ebenfalls von der Erfindung erfasst werden. Derartige von der Erfindung erfasste Mutationen können Insertionen, Deletionen, Duplikationen, Inversionen, Additionen, Austausch oder ähnliches sein, auch von ungewöhnlichen Nucleotiden. Die Erfindung erfasst auch Mutationen oder Abwandlungen der erfindungsgemäßen Nucleotidsequenzen, die durch Fusion mit Genen oder Bestandteilen von Genen aus anderen Quellen hervorgerufen werden. Die Erfindung erfasst auch verkürzte Nucleotidsequenzen der vorgenannten Art, sofern diese die genannte Hyphenspezifität aufweisen. Die Erfindung erfasst auch Proteine, die eine veränderte Stabilität, Spezifität, ein modifiziertes Temperatur-, pH-Wert- und/oder Konzentrationsprofil, eine veränderte Aktivität und/oder ein verändertes Effektorenmuster aufweisen sowie die, die in anderen Konformationen vorkommen, andere Untereinheiten beziehungsweise prä- und/oder posttranslationelle Modifikationen aufweisen.

[0013] Die Erfindung betrifft auch Nucleotidsequenzen der vorgenannten Art, die mit den vorgenannten erfindungsgemäßen Nucleotidsequenzen hybridisieren. Hybridisierung bedeutet im Rahmen der Erfindung eine Hybridisierung unter konventionellen Hybridisierungsbedingungen, wie sie in Sambrook et al. (Molecular cloning. A laboratory manual. Cold spring harbor laboratory press, 2. Ausgabe 1989) beschrieben sind, vorzugsweise unter stringenten Bedingungen. Gemäß vorliegender Erfindung spricht man von einer Hybridisierung, wenn nach dem Waschen für eine Stunde mit $1 \times \text{SSC}$ und $0,1\%$ SDS bei 55°C , vorzugsweise bei 62°C und besonders bevorzugt bei 68°C insbesondere für eine Stunde $0,2 \times \text{SSC}$ und $0,1\%$ SDS bei 55°C , vorzugsweise bei 62°C und besonders bevorzugt bei 68°C noch ein positives Hybridisierungssignal beobachtet wird. Eine unter derartigen Waschbedingungen mit einer der in den Sequenzprotokollen angegebenen Nucleotidsequenzen hybridisierende Nucleotidsequenz ist eine erfindungsgemäße Nucleotidsequenz.

[0014] Die Identifizierung und Isolierung derartiger Nucleotidsequenzen wird dabei beispielsweise unter Verwendung der erfindungsgemäßen Nucleotidsequenzen oder von Teilen dieser Moleküle beziehungsweise des komplementären Stranges erfolgen. Als Hybridisierungsprobe können beispielsweise Nucleotidsequenzen verwendet werden, die exakt die oder im wesentlichen die unter SEQ ID Nr. 1 bis 4 oder 9 bis 12 dargestellte Nucleotidsequenzen oder Teile dieser Sequenzen oder komplementäre Stränge aufweisen. Bei den als Hybridisierungsproben verwendeten Fragmenten kann es sich auch um synthetische Fragmente handeln, die mit Hilfe üblicher Synthesetechniken hergestellt werden und deren Sequenz im wesentlichen mit der einer erfindungsgemäßen Nucleotidsequenz übereinstimmt.

[0015] Die mit den erfindungsgemäßen Nucleotidsequenzen hybridisierenden Moleküle umfassen auch Fragmente, Derivate, funktionelle Äquivalente und/oder allelische Varianten der vorstehend beschriebenen Nucleotidsequenzen, die ein erfindungsgemäßes Protein codieren oder dessen hyphenspezifische Expression gewährleisten. Unter "Fragmenten" werden dabei Teile der Nucleotidsequenzen verstanden, die lang genug sind, um das beschriebene Protein zu codieren oder die Hyphenspezifität zu gewährleisten. Der Ausdruck "Derivat", "funktionelles Äquivalent" oder "mutante Abwandlung" bedeutet im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung, dass sich die Sequenzen dieser Moleküle von den Sequenzen der vorstehend beschriebenen Nucleotidsequenzen an einer oder mehreren Positionen unterscheiden, aber einen hohen Grad an Homologie zu diesen Sequenzen auf der Nucleotidebene aufweisen. Homologie bedeutet dabei eine Sequenzidentität von mindestens 40% , insbesondere eine Identität von mindestens 60% , vorzugsweise über 80% , und besonders bevorzugt, über 90% , 95% , 97% oder 99% auf Nucleinsäureebene. Dabei weisen die durch diese Nucleinsäuremoleküle codierten Proteine jeweils eine Sequenzidentität zu jeweils einer in SEQ ID Nr. 5 bis 8 angegebenen Aminosäuresequenzen von mindestens 80% , vorzugsweise 85% und besonders bevorzugt von über 90% , 95% , 97% und 99% auf Aminosäureebene auf. Die Abweichungen zu den vorstehend beschriebenen konkreten Nucleotid- und Aminosäuresequenzen können dabei beispielsweise durch mit technischen Mitteln erzeugte Deletionen, Substitutionen, Insertionen, Additionen, Austausche oder Rekombinationen entstanden sein. Es kann sich dabei aber auch um natürlicherweise auftretende Variationen handeln, beispielsweise um Sequenzen aus anderen Organismen oder um auf natürliche Weise entstandene Mutationen oder Mutationen, die durch UV- oder Röntgenstrahlen, chemische Agenzien oder ähnliches eingeführt wurden. Die von den verschiedenen Varianten der erfindungsgemäßen Nucleotidsequenzen codierten Proteine weisen bestimmte gemeinsame Charakteristika auf, wie Aktivität, Molekulargewicht, immunologische Reaktivität, Konformation und/oder physikalische Eigenschaften, wie das Laufverhalten in Gelelektrophorese und deren Löslichkeit und andere.

[0016] Die Erfindung betrifft ferner Vektoren, die die erfindungsgemäßen Nucleotidsequenzen enthalten. Vorzugsweise handelt es sich dabei um Plasmide, Cosmide, Viren, Bakteriophagen, Shuttlevektoren und andere in der Gentechnik übliche Vektoren. Die erfindungsgemäßen Vektoren können noch weitere Funktionseinheiten besitzen, die eine Stabilisierung und/oder Replikation des Vektors in einem Wirtsorganismus bewirken oder dazu beitragen.

[0017] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform werden erfindungsgemäß auch die Vektoren erfasst, bei denen die erfindungsgemäßen Nucleotidsequenzen mit mindestens einem regulatorischen Element operativ verbunden sind, welche die Transcription und Synthese translatierbarer Nucleinsäuremoleküle in pro- und/oder eukaryotischen Zellen gewährleistet. Derartige regulatorische Elemente können Promotoren, Enhancer, Operatoren, Silencer und/oder Transcriptionsterminationssignale sein. Die regulatorischen Elemente, die in funktioneller Einheit mit den erfindungsgemäßen Nucleotidsequenzen, insbesondere den proteincodierenden Nucleotidsequenzen vorliegen, können Nucleotidsequenzen sein, die aus anderen Organismen oder anderen Genen stammen, als die proteincodierenden Sequenzen. Beispiele dafür sind:

T7, T3, SP6 und gebräuchliche für in vitro Transkription; P_{LAC} , P_{Ltr} und gebräuchliche für Expression in *E. coli*; GAL1-10, MET25; CUP1, ADH1, APH1, GDH1, TEF1, PMA1 und andere für Expression in *S. cerevisiae*; GAP1, YPT1, AOX1 und gebräuchliche für Expression in *P. pastoris*; Polyhedrin für Expression in Baculovirussystemen sowie

PCMV Psv40 und gebräuchliche für Expression in Säugerzellen.

[0018] Selbstverständlich können die funktionell mit den erfindungsgemäßen proteincodierenden Nucleotidsequenzen verbundenen regulatorischen Elemente auch aus *Candida albicans* stammen, insbesondere können sie auch die regulatorischen Elemente der vorliegenden Erfindung darstellen.

5 [0019] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung können die erfindungsgemäßen proteincodierenden Nucleotidsequenzen auch in Antisenseorientierung zu den funktionell damit verbundenen regulatorischen Elementen vorliegen, so dass eine Expression einer Antisense-mRNA ermöglicht wird, die in einem Zielorganismus die Expression endogener *Candida albicans* hyphenspezifischer Gene inhibieren oder reduzieren kann. Die in Antisenseorientierung verwendeten DNA-Fragmente der vorliegenden erfindungsgemäßen Nucleotidsequenzen müssen daher eine Länge aufweisen, die ausreichend ist, um eine Hybridisierung und eine Translationsinhibition zu ermöglichen, beispielsweise eine Länge von mindestens 100 Basenpaaren. Darüber hinaus muss selbstverständlich die Spezifität für die zu inhibierenden Nucleotidsequenzen gegeben sein.

10 [0020] Selbstverständlich können die Vektoren der vorliegenden Erfindung auch weitere Elemente, zum Beispiel Antibiotikaresistenzgene, stabilisierende Elemente sowie Selektionsmarker oder Affinitäts-Epitope, wie HA, Myc, Maltose Binding Protein, His6 und andere oder fluoreszierende Proteine wie Luziferase oder GFP enthalten.

15 [0021] Die Erfindung erfasst auch Vektoren, die nicht nur eine, sondern mehrere der erfindungsgemäßen Nucleotidsequenzen enthalten, wobei diese gegebenenfalls so angeordnet sind, dass ein, zwei, drei oder alle vier der erfindungsgemäßen proteincodierenden Bereiche der SEQ ID Nr. 1 bis 4 von einem einzigen Promoter reguliert und simultan transkribiert werden.

20 [0022] Die Erfindung betrifft auch Wirtszellen, die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Nucleotidsequenzen oder einen oder mehrere der erfindungsgemäßen Vektoren beinhalten und in bevorzugter Ausführungsform in der Lage sind, die erfindungsgemäßen hyphenspezifischen Proteine zu exprimieren. Die Erfindung betrifft auch die Zellen, die von einer mit den erfindungsgemäßen Nucleotidsequenzen oder den erfindungsgemäßen Vektoren transformierten Wirtszelle abstammen. Vorzugsweise sind dies prokaryotische oder eukaryotische Zellen, wie Bakterien-, Hefe-, Pflanzen-, Insekten- oder Säugerzellen, insbesondere auch menschliche Zellen. Die erfindungsgemäße Wirtszelle kann dadurch gekennzeichnet sein, dass die eingeführte erfindungsgemäße Nucleotidsequenz entweder heterolog in Bezug auf die transformierte Zelle ist, das heißt, natürlicherweise nicht in dieser Zelle vorkommt oder aber an einem anderen Ort oder in einer anderen Kopienzahl oder Orientierung im Genom lokalisiert ist als die entsprechende natürlicherweise auftretende Sequenz.

30 [0023] In einer Ausführungsform der Erfindung ist diese Zelle eine gram-negative prokaryotische Zelle, besonders bevorzugt eine Enterobakterienzelle. Dabei kann zum Beispiel die Zelle eine *Escherichia coli* Zelle sein, andererseits können aber auch Zellen verwendet werden, die bereits ein oder mehrere solcher Gene auf ihrem Chromosom enthalten.

35 [0024] In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kann die erfindungsgemäße Zelle jedoch auch eine eukaryotische Zelle sein, wie eine Pilzzelle, zum Beispiel eine Zelle aus der Gattung *Candida*, insbesondere *Candida albicans*, eine *Saccharomyces*-Zelle oder eine tierische Zelle. Beispiele für geeignete Wirtszellen sind bevorzugt Abkömmlinge des Stammes Sc5314 (Fonzi and Irwin, 1993, Genetics, 134, 717-728) von *Candida albicans*, bevorzugt *S. cerevisiae* von Abkömmlingen des S1278b Stammes, *Pichia pastoris* Stämme, Insekten-Zellen (IPLB-Sf21), HeLa-, Jurkat- oder CHO-Zelllinien.

40 [0025] Die Erfindung betrifft auch Zellkulturen, die mindestens eine der erfindungsgemäßen Wirtszellen aufweisen, wobei die erfindungsgemäße Zellkultur insbesondere in der Lage ist, ein hyphenspezifisches Protein oder ein Fragment davon zu bilden.

45 [0026] Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung eines hyphenspezifischen Proteins, insbesondere eines hyphenspezifischen Proteins aus *Candida albicans*, wobei die erfindungsgemäße Wirtszelle in einem geeigneten Kulturmedium unter solchen Bedingungen kultiviert wird, die die Bildung des hyphenspezifischen Proteins erlaubt und dieses gewonnen werden kann.

50 [0027] Weiterhin betrifft die Erfindung monoclonale und polyclonale Antikörper, die in der Lage sind, spezifisch eine Struktur eines erfindungsgemäßen hyphenspezifischen Proteins zu identifizieren und gegebenenfalls zu binden. Diese Struktur kann ein Protein, Peptid, Kohlenhydrat, Proteoglycan und/oder ein Lipidkomplex sein, die mit dem erfindungsgemäßen Protein in spezifischer Beziehung steht. Auch Antikörper, die gegen Strukturen gerichtet sind, die als posttranslationelle Modifikation des vorliegenden Proteins anzusehen sind, werden von der Erfindung erfasst. Selbstverständlich betrifft die Erfindung auch Fragmente derartiger Antikörper wie das Fc- oder F(ab)₂- beziehungsweise Fab-Fragment.

55 [0028] Selbstverständlich betrifft die Erfindung auch die vorgenannten Proteine, Peptide und Antikörper sowie Nucleotidsequenzen, wobei diese in immobilisierter Form vorliegen. Die Immobilisierung kann an jedes Trägermaterial, beispielsweise inerte oder elektrisch geladene, anorganische oder organische Trägermaterialien, wie zum Beispiel poröse Gläser, Sicagel, Aluminiumoxid, Cellulose, Stärke, Dextran, Polyacrylamid, Polyvinylalkohol oder Nylon erfolgen.

60 [0029] Weiterhin ist die Bindung an Trägermaterialien, die reaktive Gruppen aufweisen, durch zum Beispiel kovalente Bindung möglich. Vorteilhaft ist auch der Einschluss der Nucleotidsequenzen, Proteine oder Antikörper in dreidimensionale Netzwerke oder die Quervernetzung mit bifunktionellen Reagenzien sowie Mikroverkapselung. Immobilisierte erfindungsgemäße Nucleotidsequenzen, Proteine oder Antikörper stellen in bevorzugter Weise trägergebundene Screening-Vorrichtungen dar, die ein verbessertes Lagerverhalten aufweisen und auch für automatisierte Screeningverfahren geeignet sind.

[0030] Die Erfindung betrifft auch Antikörper, die gegen die vorgenannten Antikörper gerichtet sind und diese spezifisch erkennen und binden können.

65 [0031] Die Erfindung betrifft in einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung Verfahren zur Diagnose von durch *Candida*-Arten verursachte Krankheiten, insbesondere durch *Candida albicans* verursachte Krankheiten, wobei zu testende Organismen auf die Anwesenheit von erfindungsgemäßen Agenzien, insbesondere Nucleotidsequenzen, Proteinen, Antikörpern oder Fragmenten davon untersucht und deren Anwesenheit nachgewiesen wird. Aufgrund der Hyphenspezifität und der damit verbundenen Korrelation zu einem *Candida*-verursachten Krankheitsbild weist die Anwesenheit der erfin-

- dungsgemäßen Agenzien auf die Krankheit hin. Der Nachweis der vorgenannten erfindungsgemäßen Substanzen kann mittels entsprechender, das heißt die erfindungsgemäßen Agenzien spezifisch erkennender Substanzen erfolgen, zum Beispiel im Falle von nachzuweisenden Nucleotidsequenzen mit damit hybridisierenden Sequenzen erfolgen, wobei diese in bevorzugter Ausführungsform markiert sind, zum Beispiel fluoreszenz-, enzymmarkiert oder eine radioaktive Markierung aufweisen. Im Falle des Nachweises von Proteinen oder Antikörpern werden vorzugsweise dagegen gerichtete Antikörper verwendet. Selbstverständlich kann auch vorgesehen sein, eine Funktionalisierung der die hyphenspezifischen erfindungsgemäßen Agenzien nachweisenden Nucleinsäuren oder Antikörper mittels zum Beispiel cytotoxischer Gruppen, zum Beispiel cytotoxischer Proteine, Peptide oder radioaktiver Gruppen vorzunehmen, so dass auf diese Weise die Zielorganismen abgetötet werden und eine Therapie ermöglicht wird.
- [0032] Die Erfindung umfasst auch Diagnostikkits, die die erfindungsgemäßen Agenzien, das heißt Nucleotidsequenzen, Proteine, Antikörper und/oder Fragmente davon enthalten.
- [0033] Die Erfindung erfasst auch Verfahren zur Therapie von durch Candida-Arten verursachten Krankheiten, insbesondere durch Candida albicans verursachte Krankheiten, wobei der zu behandelnde Organismus mit den erfindungsgemäßen Agenzien über einen Zeitraum und in einer Dosis behandelt wird, die ausreicht, das Krankheitsbild zu stabilisieren, insbesondere zu verbessern. Die Erfindung betrifft daher auch pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend die erfindungsgemäßen Agenzien, also Nucleotidsequenzen, Proteine, Wirtszellen, Vektoren, Antikörper oder Fragmente davon, gegebenenfalls zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger und gegebenenfalls weiteren Zusatzstoffen wie Stabilisatoren, Verdickungsmitteln, Trennmitteln, Gleitmitteln, Farbstoffen, Geruchsstoffen, Geschmacksstoffen, Gerüststoffen, Emulgatoren oder ähnlichem. Die erfindungsgemäßen Substanzen können vor oder während ihres Einsatzes in der Therapie auch biologisch, chemisch oder physikalisch behandelt werden, insbesondere bedampft, bestrahlt oder ultrabeschallt oder ähnliches.
- [0034] Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Nucleotidsequenzen, Proteine, Vektoren, Wirtszellen, Antikörper oder Fragmente davon zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von durch Candida-Arten verursachte Krankheiten. Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung werden unter durch von Candida-Arten verursachten Krankheiten solche Krankheiten verstanden, die ausschließlich von Candida-Arten verursacht werden. Erfindungsgemäß werden unter diesem Begriff aber auch Krankheiten verstanden, die primär andere Ursachen haben und bei denen die Candida-Arten am Gesamtkrankheitsbild nur beteiligt sind beziehungsweise zusätzliche Symptome hinzufügen, zum Beispiel opportunistische Infektionen. Unter diesem Begriff werden aber auch Krankheiten verstanden, bei denen Candida-Arten als Indikator für andere Krankheiten aufgefasst werden können.
- [0035] Die Erfindung betrifft auch Verfahren zum Screenen, also zum Auffinden und Identifizieren von für die Behandlung von durch Candida-Arten verursachten Krankheiten geeigneten Substanzen, wobei die auf ihre therapeutische Wirkung hin zu testende Substanz in einem geeigneten Medium, zum Beispiel einer Lösung, Suspension oder einer Zelle mit einem erfindungsgemäßen Agens, insbesondere einer Nucleotidsequenz oder einem Protein oder einem Fragment davon in Kontakt gebracht und eine möglicherweise stattfindende Interaktion, zum Beispiel Bindung, nachgewiesen wird.
- [0036] Bevorzugte Substanzscreening-Verfahren der vorliegenden Erfindung sind: Beispielsweise kann ein Screening für Inhibitoren, der aufgrund von Proteinomologien vorhergesagten NADH abhängigen Reduktaseaktivität von p33a und p33b eingesetzt werden. Hierbei wird ein Assay aufgebaut, der auf der in Pflanze bekannten Phenylcoumaran Benzylether Reduktase Aktivität basiert. Dabei wird mittels chromogener Substrate die Aktivität gemessen und mittels Naturstoff- und Substanzbibliotheken geeignete Inhibitoren detektiert, die die Funktion des Enzyms blockieren.
- [0037] Beispielsweise können die erfindungsgemäßen Proteine in Form von Hybridproteinen in herkömmlichen "Two-Hybrid-Systemen" eingesetzt werden, um mit den erfindungsgemäßen Proteinen interagierende Proteine zu identifizieren, wobei ein erstes Hybridprotein aus einem erfindungsgemäßen Protein und beispielsweise einer die Transcription eines Reportergens transaktivierenden Domäne hergestellt wird und zusammen mit einem Reportergen und einem zweiten Hybridprotein aus einem ersten Anteil, der das zu untersuchende Protein darstellt und einem zweiten Anteil, der eine DNA-Bindedomäne des transkriptionsaktivierenden Anteils des ersten Hybridproteins zugeordnete Domäne darstellt, inkubiert wird. Bei Interaktion des zu untersuchenden Proteins mit dem erfindungsgemäßen Protein kommt es zu einer Assoziation der transaktivierenden und der DNA-Bindedomäne, die wiederum die Expression des Reportergens induziert und den Nachweis der Bindung erlaubt. Selbstverständlich sind auch beliebige andere Kombinationen möglich.
- [0038] Die erfindungsgemäßen Proteine stellen daher effektive Mittel zum Screenen pharmakologisch interessanter Substanzen zur Behandlung von durch Candida-Arten verursachte Krankheiten dar, die in isolierter Form, in medizinischen Vorrichtungen, in Drug-Delivery-Vorrichtungen, Matrizen für Drug-Screening-Bibliotheken, Microchips, Microtiterplatten, applizierbaren Katalysevorrichtungen oder ähnlichem Anwendung finden werden.
- [0039] Das Sequenzprotokoll ist Teil dieser Beschreibung und enthält die Sequenzprotokolle SEQ ID Nr. 1 bis 12.
- [0040] SEQ ID Nr. 1 stellt die codierende Cap 33a DNA-Sequenz aus Contig4-2149 dar.
- [0041] SEQ ID Nr. 2 stellt die codierende Cap33b DNA-Sequenz aus Contig4-2501 dar.
- [0042] SEQ ID Nr. 3 stellt die codierende Cap18p DNA-Sequenz aus Contig4-2069 dar.
- [0043] SEQ ID Nr. 4 stellt die codierende Cap19p DNA-Sequenz aus Contig4-2069 dar.
- [0044] SEQ ID Nr. 5 stellt die Aminosäuresequenz von Cap33a dar.
- [0045] SEQ ID Nr. 6 stellt die Aminosäuresequenz von Cap33b dar.
- [0046] SEQ ID Nr. 7 stellt die Aminosäuresequenz von Cap18p dar.
- [0047] SEQ ID Nr. 8 stellt die Aminosäuresequenz von Cap19p dar.
- [0048] SEQ ID Nr. 9 stellt die gesamte DNA-Sequenz von Contig4-2149 dar.
- [0049] SEQ ID Nr. 10 stellt die gesamte DNA-Sequenz von Contig4-2501 dar.
- [0050] SEQ ID Nr. 11 stellt die gesamte DNA-Sequenz von Contig4-2069 dar.
- [0051] SEQ ID Nr. 12 stellt den Promoter-Bereich von Cap18p und Cap19p dar.
- [0052] Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung sind in den Unteransprüchen beschrieben.
- [0053] Die Erfindung wird anhand des folgenden Beispiels näher beschrieben.

Die Isolierung der Proteine

5 [0054] Die Proteine wurden aus dem klinischen Isolat Sc5314 durch differenzielle 2D-Gelelektrophorese wie folgt isoliert:

[0055] Zur Isolierung der Proteine wurde ein virulenter und ein avirulenter *Candida albicans* Stamm (Sc5314 (virulent) und HLC69 (avirulent), Lo et al., 1997, Cell, 90, 939–949) gleichzeitig in Vollmedium (YPD: 20 g/l Bacto-Peptone; 10 g/l Hefe-Extrakt; 0,15 g/l L-Tryptophan) über Nacht angezogen, in α -MEM Medium (#22571 Life Technologies/Gibco) mit 2% Glucose inokuliert (1 : 100) und für 24 h bei 37°C auf einem Rundschtüttler inkubiert. Die so gewonnenen Zellen wurden pelletiert und in einem nicht detergenzhaltigen salinen Puffer (PGSK-Puffer: 0,52 g/l $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$; 8,8 g/l $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; 2,8 g/l NaCl; 0,372 g/l KCl; 11 g/l Glucose) mit Glasperlen aufgeschlossen. Der daraus isolierte Proteinextrakt wurde mittels isoelektrischer Fokussierung und danach mittels SDS-PAGE aufgetrennt. Die Gele wurden mit Silber oder Coomassie angefärbt. Die Proteinspots, die nur in einem der beiden Gele sichtbar waren, wurden aus den coomassiegefärbten Gelen ausgestochen und deren Sequenz bestimmt. Es konnte gezeigt werden, dass die vier identifizierten Proteine ausschließlich in Sc5314 in α -MEM gebildet werden.

[0056] Aufgrund der Aminosäure-Sequenz, die durch Edmann-Abbau von tryptischen Fragmenten des Proteins eindeutig zu bestimmen war, konnte die zugehörige DNA-Sequenz über Datenbankvergleiche identifiziert werden. Die DNA-Sequenzen sowie die flankierenden Bereiche wurden durch PCR aus genomischer DNA von Sc5314 amplifiziert und kloniert. Weiterhin wurde die entsprechende DNA-Sequenz aus genomischen Bibliotheken (Liu et al., 1995, Science, 266, 1723–1726) mittels Hybridisierung der durch PCR gewonnenen radioaktiv markierter Fragmente isoliert.

[0057] Die Regulation der gefundenen Proteine findet auf Transkriptionsebene statt, da die mRNA zu allen vier Proteinen ausschließlich in α -MEM gewachsenen Sc5314 Kulturen nachweisbar ist, nicht jedoch in Sc5314 in Vollmedium gewachsen oder in HLC69 unter Vollmedium oder α -MEM Bedingungen. Dies ist für die Verwendung als diagnostisches Mittel bedeutsam, da diese Form ausschließlich in der mit der Virulenz assoziierten Form von *Candida albicans* existiert.

[0058] Die codierenden Sequenzen zu jedem der vier identifizierten Proteine wurden aus den klonierten PCR-Fragmenten – mittels PCR – entfernt und durch Selektionsmarker (URA3) ersetzt (Fonzi and Irwin, 1993, Genetics, 134, 717–728). Diese Konstrukte werden zur Deletion der codierenden Sequenz in *C. albicans* verwendet. Weiterhin wurden die offenen Leserahmen zu allen vier Proteinen sowie die Terminationssequenzen mittels PCR isoliert und in Vektoren mit regulierbaren PCK1 und MET3 Promotoren (Leuker et al., Gene, 1997, 19, 192 (2), 235–40 und Care et al., Mol Microbiol., 1999, 34 (4), 792–8.) zur Expression in *C. albicans* und entsprechend die regulierbaren Promotoren GAL1–10 und MET25 in *S. cerevisiae* (Mumberg et al., Nucleic Acids Res. 1994, 22 (25), 5767–8.) kloniert.

35

40

45

50

55

60

65

DE 100 23 130 A 1

SEQUENZPROTOKOLL

<110> Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung,....

<120> Hyphenspezifische Faktoren aus Candida albicans

5

<130> 15955

<140>

<141>

10

<160> 12

<170> PatentIn Ver. 2.1

15

<210> 1

<211> 900

<212> DNA

<213> Candida albicans

20

<400> 1

```
atgtctaaag tctcaattac tatcatcggt ttgaatgggt tottaggtaa accagttcct 60
gaagctatca attctgggtat ttttgatgat aagatcaact tcccaatcaa ggcaattacc 120
agaaagggaac cagaaactaa gaatgacaaa attgaatatg ttgtttctga aatcaatgaa 180
gaatcaatta aatcaacttt gagccaaaaa ttatctggta ctgatgttat tattgaatta 240
attggtccaa atccagaggc tttcgccaat atcgaaaatt tagttgatgc aattaaacca 300
aaattattta tcccatcaca atttgggtact gatattccta aagttgatga aratgctcca 360
jgggtttttag gaattaaaac tcaacattca gaaaatgtca gaaaatcagg agttaaagtt 420
gttgatatta taacttcgtt atttgcgtgt ccaggagctt ttctttatga atgggttggg 480
tcaactggta ttaatgctga agacagaact gttaaaactca ttggtgacat taatcaacaa 540
tttgatattt ctaaattaga agatgttggg aaagctgtac tttctattgc tactaatcct 600
aatccaagag aattaccaga taccattaga attggttctg atagaattac tgttaaagat 660
gtaattgata gatattctaa agatcataat gttgaattga aaattgtttc agaacaatct 720
gcagaagacg ccaagaaaaga gtttactgaa tctttgaaag ttgggttttga tgggtgataaa 780
ttcttatggg atttacaagt tattgctgct caagggttag ataaagggtt actctccagt 840
aaattggata atgaattggg taatccaggg gaatctttat ggaaatgggg caagtactaa 900
```

40

<210> 2

<211> 900

<212> DNA

<213> Candida albicans

45

<400> 2

```
atgtctaaag tctcaattac tatcatcggt ttgaatgggt tottaggtaa accagttcct 60
gaagctatca attctgggtat ttttgacgat aaaaatcaatt tcccaattaa agctattaca 120
agaaaagaac cggaaactaa aaatgacaaa attgaatacg ttgtttctga aatcaatgaa 180
gaatcaatta aatcaacctt gagccaaaaa ttatccggta ctgatgttat tattgaatta 240
attggtccaa atccagaggc tttcgcta atcgaaaat taattgatgc aattaaacca 300
aaattattca tcccatcaca atttgggtact gatattccta aagttgatga atatgctcca 360
jgggtttttag gaatcaaaac tcaacattca gaaaatgtca gaaaattagg agttaaagtt 420
gttgatatta taacttcgtt atttgcgtgt ccaggagctt ttctttatga atgggttggg 480
tcaactggta tcaatgctga tgacaaaact gttaaaactta ttggtgacat taatcaacaa 540
tttgatattt ctaaattaga agatgttggg aaagctgtac tttctattgc tactaatcct 600
aatccaagag aattaccaga taccattaga attggttctg atagaattac tgtcaaagat 660
gtcattgata gatattctaa agatcataat gttgaattga aagttgtttc tgaacaatct 720
gcagaagatg ccaagaaaaga gtttactgaa tctttgaaag ctgggttttga tgggtgagaaa 780
ttcttatggg atttacaagt tattgctgct caagggttag ataaagggtt actctccagt 840
aaattggaca acgaattggg caaccagggt gagtctttat ggaaatgggg caagtactaa 900
```

65

<210> 3

DE 100 23 130 A 1

<211> 501
 <212> DNA
 <213> *Candida albicans*
 5
 <400> 3
 atggcctcct cagtaaagtt ggctacggca cttaacaac gtgtatatt gacaaaagaa 60
 ttgtctgaat agatgataa aatacaatct tcattgattc tgaagttagg taigaaaaaa 120
 10 atcaatgac cagataaatt gtatttagat tatgttgcta aatcacaaga atgggctaaa 180
 ttggtatcat cactaaatta tactaataat ataactccaa ttgaacttga ttgacaatg 240
 ggaaagtatg atactactat aaaaacaatt aatgatgcac taatttgcgc agaccgaata 300
 tttaaaaaat tacaatttgc gaaaaaata tcaacagcag gtaagaaca accattagat 360
 tccaaagatg aatttaatt tctatcattt attgatgttg ataatatga tactttggcc 420
 15 caagaattaa atactcaatt tgagaatttg aatttgaaat tacaagaat aaattggcaa 480
 gttgatcttg ttgatata a 501

<210> 4
 <211> 486
 <212> DNA
 <213> *Candida albicans*
 25
 <400> 4
 atgaaattag ctgaagcatt aaatttataa aagaacttgg aaagagatgc tggatgaactt 60
 aatcatttaa tctttaaag ttgtcaagct caaactggcg aaaaccctcc atttgatcct 120
 aatgaattat tgaacaata tgaagaaatt gataaattaa ttactgatat aactattaaa 180
 30 atacaacgaa ccaataatga aataaagttt gcctatgata atgataataa gtctaataaa 240
 gaaccacitc gatcaatgac acaagctatt gctgatattg atgatttaga aagacaaatc 300
 aatgtgacag atgatataat tcataatggt attattacaa aactgtattc gaccaagaag 360
 attgctgatg tctcacatgt tgacgtggtt gcatatgaca agacaagaaa gaaatgaat 420
 gagagattag ataaattaaa acttcgtata cagtcggcaa attgggaatt tgatctaatt 480
 35 gattaa 486

<210> 5
 <211> 299
 <212> PRT
 <213> *Candida albicans*
 40
 <400> 5
 Met Ser Lys Val Ser Ile Thr Ile Ile Gly Leu Asn Gly Phe Leu Gly
 45 1 5 10 15
 Lys Pro Val Leu Glu Ala Ile Asn Ser Gly Ile Phe Asp Asp Lys Ile
 20 25 30
 50 Asn Phe Pro Ile Lys Ala Ile Thr Arg Lys Glu Pro Glu Thr Lys Asn
 35 40 45
 Asp Lys Ile Glu Tyr Val Val Ser Glu Ile Asn Glu Glu Ser Ile Lys
 55 50 55 60
 Ser Thr Leu Ser Gln Lys Leu Ser Gly Thr Asp Val Ile Ile Glu Leu
 65 70 75 80
 60 Ile Gly Pro Asn Pro Glu Ala Phe Ala Asn Ile Glu Asn Leu Val Asp
 85 90 95
 Ala Ile Lys Pro Lys Leu Phe Ile Pro Ser Gln Phe Gly Thr Asp Ile
 65 100 105 110
 Pro Lys Val Asp Glu Tyr Ala Pro Gly Phe Leu Gly Ile Lys Thr Gln
 115 120 125

DE 100 23 130 A 1

His Ser Glu Asn Val Arg Lys Ser Gly Val Lys Val Val Asp Ile Ile
130 135 140

Thr Ser Leu Phe Ala Val Pro Gly Ala Phe Leu Tyr Glu Trp Val Gly
145 150 155 160

Ser Thr Gly Ile Asn Ala Glu Asp Arg Thr Val Lys Leu Ile Gly Asp
165 170 175

Ile Asn Gln Phe Asp Ile Ser Lys Leu Glu Asp Val Gly Lys Ala
180 185 190

Val Leu Ser Ile Ala Thr Asn Pro Asn Pro Arg Glu Leu Pro Asp Thr
195 200 205

Ile Arg Ile Gly Ser Asp Arg Ile Thr Val Lys Asp Val Ile Asp Arg
210 215 220

Tyr Ser Lys Asp His Asn Val Glu Leu Lys Ile Val Ser Glu Gln Ser
225 230 235 240

Ala Glu Asp Ala Lys Lys Glu Phe Thr Glu Ser Leu Lys Val Gly Phe
245 250 255

Asp Gly Asp Lys Phe Leu Trp Tyr Leu Gln Val Ile Ala Ala Gln Gly
260 265 270

Leu Asp Lys Gly Leu Leu Ser Ser Lys Leu Asp Asn Glu Leu Val Asn
275 280 285

Pro Gly Glu Ser Leu Trp Lys Trp Gly Lys Tyr
290 295

<210> 6

<211> 299

<212> PRT

<213> Candida albicans

<400> 6

Met Ser Lys Val Ser Ile Thr Ile Ile Gly Leu Asn Gly Phe Leu Gly
1 5 10 15

Lys Pro Val Leu Glu Ala Ile Asn Ser Gly Ile Phe Asp Asp Lys Ile
20 25 30

Asn Phe Pro Ile Lys Ala Ile Thr Arg Lys Glu Pro Glu Thr Lys Asn
35 40 45

Asp Lys Ile Glu Tyr Val Val Ser Glu Ile Asn Glu Glu Ser Ile Lys
50 55 60

Ser Thr Leu Ser Gln Lys Leu Ser Gly Thr Asp Val Ile Ile Glu Leu
65 70 75 80

Ile Gly Pro Asn Pro Glu Ala Phe Ala Asn Ile Glu Lys Leu Ile Asp
85 90 95

Ala Ile Lys Pro Lys Leu Phe Ile Pro Ser Gln Phe Gly Thr Asp Ile
100 105 110

DE 100 23 130 A 1

Pro Lys Val Asp Glu Tyr Ala Pro Gly Phe Leu Gly Ile Lys Thr Gln
 115 120 125
 5 His Ser Glu Asn Val Arg Lys Leu Gly Val Lys Val Val Asp Ile Ile
 130 135 140
 Thr Ser Leu Phe Ala Val Pro Gly Ala Phe Leu Tyr Glu Trp Val Gly
 145 150 155 160
 10 Ser Thr Gly Ile Asn Ala Asp Asp Lys Thr Val Lys Leu Ile Gly Asp
 165 170 175
 15 Ile Asn Gln Gln Phe Asp Ile Ser Lys Leu Glu Asp Val Gly Lys Ala
 180 185 190
 Val Leu Ser Ile Ala Thr Asn Pro Asn Pro Arg Glu Leu Pro Asp Thr
 195 200 205
 20 Ile Arg Ile Gly Ser Asp Arg Ile Thr Val Lys Asp Val Ile Asp Arg
 210 215 220
 25 Tyr Ser Lys Asp His Asn Val Glu Leu Lys Val Val Ser Glu Gln Ser
 225 230 235 240
 Ala Glu Asp Ala Lys Lys Glu Phe Thr Glu Ser Leu Lys Ala Gly Phe
 245 250 255
 30 Asp Gly Glu Lys Phe Leu Trp Tyr Leu Gln Val Ile Ala Ala Gln Gly
 260 265 270
 35 Leu Asp Lys Gly Leu Leu Ser Ser Lys Leu Asp Asn Glu Leu Val Asn
 275 280 285
 Pro Gly Glu Ser Leu Trp Lys Trp Gly Lys Tyr
 290 295
 40
 45 <210> 7
 <211> 166
 <212> PRT
 <213> Candida albicans
 50 <400> 7
 Met Ala Ser Ser Val Lys Leu Ala Thr Ala Leu Lys Gln Arg Ala Ile
 1 5 10 15
 55 Leu Thr Lys Glu Leu Ser Glu Leu Asp Asp Lys Ile Gln Ser Ser Leu
 20 25 30
 Ile Ser Gln Val Gly Met Lys Lys Ile Asn Asp Pro Asp Lys Leu Tyr
 35 40 45
 60 Leu Asp Tyr Val Ala Lys Ser Gln Glu Leu Ala Lys Leu Val Ser Ser
 50 55 60
 65 Ile Asn Tyr Thr Asn Asn Ile Thr Pro Ile Glu Leu Asp Leu Thr Met
 65 70 75 80
 Gly Lys Tyr Asp Asn Thr Ile Lys Thr Ile Asn Asp Ala Leu Ile Cys
 85 90 95

DE 100 23 130 A 1

Arg Asp Arg Ile Phe Lys Lys Leu Cln Phe Val Lys Lys Glu Ser Thr	
100 105 110	
Ala Gly Lys Glu Gln Pro Leu Asp Ser Lys Asp Glu Ile Lys Phe Val	5
115 120 125	
Ser Phe Ile Asp Val Asp Lys Tyr Asp Thr Leu Ala Gln Glu Leu Asn	
130 135 140	10
Thr Gln Phe Glu Asn Leu Asn Leu Lys Leu Gln Glu Ile Asn Trp Gln	
145 150 155 160	
Val Asp Leu Val Glu Ile	15
165	
<210> 8	20
<211> 161	
<212> PRT	
<213> Candida albicans	25
<400> 8	
Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Asn Leu Lys Lys Asn Leu Glu Arg Asp	
1 5 10 15	30
Ala Gly Glu Leu Lys Ser Leu Ile Leu Lys Cys Cys Gln Ala Gln Thr	
20 25 30	
Gly Glu Asn Pro Pro Phe Asp Pro Asn Glu Leu Phe Glu Gln Tyr Glu	35
35 40 45	
Glu Ile Asp Lys Leu Ile Thr Asp Ile Thr Ile Lys Ile Gln Arg Thr	
50 55 60	40
Asn Asn Glu Ile Lys Phe Ala Tyr Asp Asn Asp Asn Lys Ser Asn Glu	
65 70 75 80	
Glu Pro Leu Arg Ser Met Thr Gln Ala Ile Ala Asp Ile Asp Asp Leu	45
85 90 95	
Glu Arg Gln Ile Asn Val Thr Asp Asp Ile Ile His Asn Gly Ile Ile	
100 105 110	50
Thr Lys Ser Tyr Ser Thr Lys Lys Ile Ala Asp Val Ser His Val Asp	
115 120 125	
Val Val Ala Tyr Asp Lys Thr Arg Lys Lys Met Asn Glu Arg Leu Asp	55
130 135 140	
Lys Leu Lys Leu Arg Ile Gln Ser Ala Asn Trp Glu Phe Asp Leu Ile	
145 150 155 160	60
Asp	
<210> 9	65
<211> 6619	
<212> DNA	

DE 100 23 130 A 1

<213> *Canis albus*

<400> 9

5	gttgataaga	ttcttaataga	tgattttgtaa	tttgagcgaa	tttttatctc	ttgttgggtt	60
	tttgtggatg	ttgcacataa	agctgcaagg	acatcaccaa	caacaagtag	caagtgtggc	120
	tagagttaca	attccgtgta	tggttagcaca	actgatgaca	tttgaataga	tgcatataca	180
	caaatatagg	tttagttttg	gataataaac	agcacgtgac	tattgttaac	cagatggctg	240
10	ttgagaagaa	tttaagacag	tacaacagat	atctacaaac	acctataggt	aatgaggac	300
	tgcttatttc	tttgaaccca	ttttctatta	cttatttaca	ttagtgtgat	cttttcatta	360
	attcaatttc	ttcataaat	atcaaatacc	tagtatctaa	ctacataattg	cttactttta	420
	atgaaaataa	accttgggac	ataataaatt	atatctgata	atcttagtac	ttgccccatt	480
	ttcatasaga	ttcacctgga	tttaaccaatc	cattatocaa	tttactggag	agtaaacctt	540
15	tatctaaacc	ttgagcagca	ataacttgta	aataccataa	gaatttatca	ccatcaaaac	600
	caactttcaa	agatttcagta	aactctttct	tggtgtcttc	tgagattgt	tttgaaacaa	660
	ttttcaattc	aacattatga	tttttagagt	atctatcaat	tacatcttta	acagtaattc	720
	tatcagaacc	atttctaattg	gtatctggta	attctcttgg	attaggatta	gtagcaatag	780
20	aaagtacagc	tttaccacaa	ttttctaat	tagaaatata	aaattgttga	ttaatgtcac	840
	caatgagttt	aacagttctg	ttttcagcat	taataccagt	tgaaccaacc	cattcataaa	900
	gaaaagctcc	tggaacagca	aataacgaag	ttataatata	aacaacttta	actctgatt	960
	ttctgacatt	ttctgaattg	tgagttttta	ttcttaaaaa	ccctggagca	tattcatcaa	1020
	cttttaggaat	atcagtaacca	aattgtgatg	ggataaataa	ttttggttta	attgcatcaa	1080
25	ctaaattttc	gatattggcg	aaagcctctg	gatttggacc	aattaattca	ataataacat	1140
	cagtaccaga	taatttttgg	ctcaaagttg	atttaattga	ttcttcattg	atttcagaaa	1200
	caacatattc	aattttgtca	ttcttagttt	ctggttccct	tctggtaatt	gccttgattg	1260
	ggaagttgat	tttatcatca	aaaataccag	aattgatagc	ttcaagaact	ggttttacct	1320
30	agaaccatt	caaaccgatg	atagtaattg	agactttaga	cattgtgata	gatagatatt	1380
	atagattaat	tattagataa	gcttgtgtaa	ttgatcaatt	gcttgattaa	tgagatttga	1440
	aaacaaaaaa	ttacaagcca	tggtgaatgg	aggaaacacg	tttatttata	atgggtttga	1500
	ttcaatgtga	tgcttaatat	gggagtgagg	gggttatgca	tgtaaggaga	gacgacaaaa	1560
	catactatgc	caaaaacaca	aacacacatt	gttgccatag	ttaaatgtgg	aattaaatgg	1620
35	aacaactctt	ttccgttaaa	tgtaaaagaaa	ggaggaaaaa	catacaccaa	gaaattgtgg	1680
	cgtaattctga	aattctttgt	ttctctcttt	ctctgtttta	tttgtaatca	aatatttttc	1740
	tcattacata	atatgcaagt	gatgattaat	aatcaatatt	tgtttatcag	ttatatctat	1800
	ttaatccttg	tattttataat	ttcataacaa	atcaataaca	acaccgccta	cagccacatc	1860
	acaatcaatt	tactggtaac	ttatttgtaa	tctacatatt	acctagatt	gtacagaaat	1920
40	tgtttctgct	tactaaattg	tattggtaat	aattctacta	tgaggtaaat	agtgttgcta	1980
	ttataattgt	ggctagtgtg	tatactgata	tcaattaact	cgtattaata	atatattagg	2040
	tgtagcaagc	tgatatcttt	tgacacagct	gttatttgtc	tacgccacat	tagatttctt	2100
	aaccacaact	tgtaaggtag	tatagacaa	taaaacccta	tacagggctc	ttttaatcct	2160
45	ttctccaatg	ttgtactact	aagtaccatc	ataccaccag	ggtaggttag	atatatagac	2220
	ttctctggat	ggccttggcg	tttactccta	aagaggttta	catactcaac	tagaaaatac	2280
	aagctattaa	gtaggttaaa	gtattacaca	actttgtata	gctgactttg	caaccctcag	2340
	attcgttgaa	ttttttttgt	aagtaacaat	ctgtggtctc	tggtaaatag	ctcaagcctc	2400
	agtattact	aatcttatta	cttatactgc	caattctaaa	accatcagca	aattcattat	2460
50	taagcattgg	tttttagatt	catttggttg	gtaaagttgc	agatacgata	tacataacta	2520
	agcatagact	ataataatcc	gaaactaaaa	gttgcaatat	ttcgatatcc	ggtatccttt	2580
	ccgttgaatc	ttttgtattc	taaatattaa	tacaaggat	agcttgatta	attgttgggt	2640
	tatgtagatg	acagtacttt	acttattggg	tgtaataaat	ctaaagaagt	acagaattta	2700
55	tttcaaaatt	gggtatccaa	ctcaaccaaa	ataataaata	aaccacccaa	attgatatta	2760
	tttcaaaacta	caataaaaga	tatacasatg	gttttagccta	ctgaaagtat	acataatagc	2820
	atcagttaac	ttctcgtagt	tcaaccaact	aaaaataacc	tttataatgg	ttctcatctc	2880
	tagttgtatc	attctgttcc	tcattctcgt	catcttcata	ttcgtttgaa	ttatcttcaa	2940
	cagtatataa	cccaattctt	cttcgattat	tattattgtt	atttgatgat	agctgtttat	3000
60	ttttttttaa	tttcttgaaa	tttttctctc	cagcatatct	cgattcagta	tcattcatcaa	3060
	cactcttatt	tttgttacgt	cgatttctag	gattaaactaa	atcaacaatt	tccacaattg	3120
	ccaatttttg	taatttttca	tttaatttcaa	attcagattc	caaatctaaa	tttgatgatt	3180
	tattcaattc	ttgaactttt	aaaactgcac	ctactaatga	tacttttggg	gtaaattttg	3240
	gaatttttaa	tggtttttga	tcattcttat	tagtttctac	tttattctta	cgttttgatc	3300
65	cgattgcagg	aatttcttcc	tcgtcttctt	gttctctctc	ttcattttta	attgatggaa	3360
	aatttgaact	agacttttgt	gaatttgaat	ctggttttaga	tttcttctgt	aattgatcag	3420
	ttgatgatga	taaatccgaa	tcacccaaac	tattaagtgc	atcttcttgg	ttgattttac	3480
	gactttgcgt	atgagaattc	aacacttttt	gattttgctt	tatcgttgaa	atttttttaa	3540

DE 100 23 130 A 1

tgggatcact	caattgtgtt	atttcttgag	ttattganc	attatcacaa	ctgggtattaa	3600	
ttttctgact	atttaattct	ggtgatgtgc	ttttattgtc	agtgtccaa	attgatactt	3660	
taggggatgg	atcacgtgta	gaggtgactg	gtgtagttgt	agttgttggt	gttgctgtac	3720	
ctaaggagaa	gaattgtaat	ctatcaacct	tttcatattt	ccttctcttt	ctccctgaag	3780	5
gggtgcggcca	cctcaggtgt	ttgtgttgta	actgatttat	catctgatgc	taacatagtt	3840	
ggttgaggtac	gtttcaatta	aatcaaat	tttttgggaa	gatctagtat	tgagccttct	3900	
tttaattgatt	gcataaattg	atcttctgtt	agagtttgga	aattatgtct	attcaaagtt	3960	
ggtgcccattg	tagttggaac	aattaaaatg	aattgattat	cacctatttt	cgatttcaat	4020	
acgtcttctt	gtgtgtgtat	taacacttta	aaatctataa	ttattgtttc	caaccaattt	4080	10
attctctcca	atgatactaa	tttaacatta	tttaattggct	ttaatctata	acttttccgt	4140	
aaatagtgat	catctttttt	tggttaagtat	ttcttataat	ctatatccaa	aagccaatcc	4200	
tttaacactat	tataccctac	ctcattatca	tgacctataa	ctttttgtaa	ccattgtgaa	4260	
ttttaaattg	ggtatccctt	aataattgcc	aatttgaatt	catctttttg	ttcttccctc	4320	15
ttgatatact	tattatcact	atcataataa	taatgagtgg	catccattat	attatcaacg	4380	
atttgaatat	caataccatg	atcttttatt	attgttttgt	aatgattttg	atcacatttt	4440	
tcattcgcat	taatatataa	tttaaaggga	atccattcaa	tgaacaatgg	agtatcttga	4500	
gttattattt	gtctgttttg	tttatcaatt	gttgggaatag	tttcaatttt	caatttgaat	4560	
tcattttgtga	aatcaatttc	ttctgtttta	ctatcttttg	ataataattt	atatgttttc	4620	20
ccattttataa	tcgttttctc	tcgactacat	attctaattga	tttaataatgt	tttatcacta	4680	
cctattgaag	aagaagacga	tgacgatgat	ggtggttggg	tattgcctat	gttgggtcca	4740	
gttattaatt	caatcaattc	tcttgatact	ttagggtgacc	agaattttat	atcagtattt	4800	
tcatacagtc	ccacgggtata	atttgtttct	ggtgataaat	gttttatattc	taatgaattg	4860	
ttagttggcc	tggggttaaa	taaatatcaa	aaatcttcag	tttctaact	acctctctct	4920	25
ggatcatctt	tatgatattg	tatccacata	gttaagtgt	catttgcttg	tcaatgaagt	4980	
cttcttaagc	gaatttgaac	tgaaaaaaaa	cctatcgcca	tccctttaca	actttaacaa	5040	
acgtataata	aaaggttgc	ataaaacctt	ctacaaacca	ttcagaatct	tactttcata	5100	
aatagtattt	tattatgaat	cgtttcttta	aactagtta	acttgtatca	ataatgaatc	5160	30
cctaagcttt	tatgttgtaa	ctggattaat	atcagagttg	taggcgtggg	cacgtgacat	5220	
agatagaata	agagtcgaag	ggaacaacat	taattagact	tgatacttat	tgtatttaaga	5280	
taaatgtgaa	tttacaataa	caaattggtga	atatagttta	tcagttcata	ctagacgatt	5340	
agttgaattt	tatttatgtt	tgtttggata	atcgttttgt	ataaaaaatag	aaatcgatc	5400	
tttttttttg	ctcacttgct	ctgttcatte	cattcaaggc	tgtaactgta	aatgttaaac	5460	35
taaatttcat	ttcatttcat	tcaacaaaaa	aatatcatac	tctatttaac	ttcaacaaac	5520	
taattctcaag	aaccagctta	cttcttttta	taatactaca	acaacatata	ttatacaact	5580	
aatcaaaagaa	gggtattaag	aaaatgtttc	aaaagaaaga	accaaccgaa	caagaatttc	5640	
gtgaagaatt	aagtcgagtt	ggcattttcta	caagatcaaa	taatactcga	caagagaagt	5700	
ttggtgcatt	taaaaattat	gctcaagaac	gagctaatat	gaaaccacaa	ttaggaccag	5760	40
ttggtggtaa	tccttatgcc	aatattaatc	ctgggaccaa	caataataat	aataatccat	5820	
atgccaatga	taattgggaat	aatagtactg	gcaaccccaa	caacaacaac	ggtggttaac	5880	
cctatggtgg	tggtgttact	aataataatc	cttatggagg	ctctggtggg	aatggaagag	5940	
gatcatcacc	tagtctttat	gcaccgacta	catcaacaac	tactagatca	tctaattccat	6000	
atggaaacaa	taattggttct	agatcaagtc	aaaacacttc	tagtctttat	gccaaatcaa	6060	45
ctaacaattc	atcatattct	aactcaccgt	attctggatc	aactgttaat	aatggtaatc	6120	
gtggcggcca	tagcaacaac	agcaatagtt	ctgctggtgg	taacctttat	gctgccggtg	6180	
gtagaagttc	aceatctcaa	aattcacgag	acaatgtata	tacagctcct	gccactcgta	6240	
catcaactag	acaaactcaa	ggatatggag	gtggtgatac	cgattcgact	cttgacctta	6300	50
atgccattcc	atcacatcaa	atgtttgata	ataagaacc	gatcaaaaga	aatcaacaaa	6360	
gttcacaaca	acctgccaat	gattataatt	tagatttaaa	tgatgaatat	ggcgagaag	6420	
aagacttgaa	tttgatata	agtgaagtac	ctgaagaaca	acaacaaatc	aattctgaag	6480	
atgaagaagt	agaagccatt	aaacaagata	ttaaatttgt	caacaagaa	tcagttcaga	6540	
gtaccagaaa	tactcttaga	atggcacaag	aagctgatgc	atcgggtact	aatactttag	6600	55
gaatgttagg	atcgcaact				6619		

<210> 10
 <211> 7965
 <212> DNA
 <213> *Candida albicans*

<400> 10
 tagctaagta tggttgtcg tctctcttta cactgcttaa cctccaccc ctctatttgg 60
 cttcacattg aatcaaacca ttataaatag acgtgtttcc tccattccac atgacttgta 120

DE 100 23 130 A 1

attctttgtt ctccaatctc atca tcaat tacacaagcr tatctataaa ltaatctata 180
 atatctatct atcacaatgt cttaaagtctc aattactatc atcgggttga atgggtttctt 240
 aggtaaacca gttcttgaag ctatcaatctc tggtattttt gacgataaaa tcaatttccc 300
 5 aattaadagct attacdaagaa aagaaccgga actaaaaat gacaaaattg aatacgttgt 360
 ttctgaaatc aatgaagaat caattaaatc aaccttgagc caaaaattat ccggtactga 420
 tgttattatt gaattaattg gtccaaatcc agaggcttcc gctaataatcg aaaaattaat 480
 tgatgcaatt eaacccaaat tattcattcc atcacaatct ggtactgata ttccctaaagt 540
 10 tgatgaatat gctccagggg ttttaggaat caaaactcaa cattcagaaa atgtcagaaa 600
 attaggagtt aaagtgttg atattataac ttctgtattt gctgttccag gagcttttct 660
 ttatgaatgg gttggttcaa ctggtatcaa tgcgtatgac aaaactgtta aacttattgg 720
 tgacattaat caacaatttg atatttctaa attagaagat gttggtaaaag ctgtactttc 780
 tattgctact aatcctaatc caagagaatt accagatacc attagaattg gttctgatat 840
 15 aattactgtc aaagatgtca ttgatagata ttctaagat cataatgttg aattgaaagt 900
 tgtttctgaa caatctgcag aagatgccaa gaaagagttt actgaatctt tgaagactgg 960
 ttttgatggg gagaattctt tatggtattt acaagttatt gctgctcaag gtttagataa 1020
 aggtttactc tccagtaaatt tggacaacga attggtcaac ccagggtgag ttttatggaa 1080
 atggggcaag tactaagatt atcagatata atttattatg tcccaagggt tattttcatt 1140
 20 taaagtaggc aatatgtagt tagatactaa gtatttgtta ttaataaatc agattaaatc 1200
 aatgaaagga ttacaattaa tgtagatgag gattagaat tggtttctaa tagagaactg 1260
 ttgtactctc ttggtgcctt ctcaacagcc atctggtraa cagtagtcac gtgctgttga 1320
 tcatccaaaa ctattccaca ttttgcctta tgaaaacctt ccctaattat gccaatgtg 1380
 25 ctaccataca cggacttcta attccagcca cactttctta ctgtttattg ttgatttctt 1440
 tgcagcttta tttgcaacat ccacaaaaac ccaacaagac aaaaataacc tcaattaca 1500
 aatcatcatt aaagatctta tcaacaacat gtccctttt tgataattaa caccttaaat 1560
 taacctcttg tggggttgat caaaccttga atttgaacc taagtgaag taagaacgaa 1620
 30 gttaaagcat ccaagtcttg tgaaaaagca acatgtaacg gcattttagt ttcaaacga 1680
 gttaaaaatt ggaagtaaga ataagagaaa ctgctgacg gctgtgaggc atattattta 1740
 aggcaaatg acgatggcaa aaaaaatctt taatttttcc gtcttggtta ttaaatatcg 1800
 cgaaggcatt cctttaagt aatgccttta tgaatggta aaatgcctta ttttaaatg 1860
 ccttattact ttctattgag cttatcatga aatttggtta ttactggcac ggcaacaatt 1920
 35 taatcagagc atctgaaatg ttggtgatta attgcagagg gcggttagat ataattttag 1980
 atggattgat ttgcctaatt aggaatttgt aactttataa acctctttat aatttttcat 2040
 cttttcattt ttttcaaaat aaaatgggtt ttccacagaa gtaagatat tgttcattgt 2100
 tattgtgcta acctgatgta aatctcttta ttttaattg acttcttctt caaaccttg 2160
 aacacggcac caatgaatga taaaattgat gatatttagt taccagcaag caatgatgac 2220
 40 agtattccca agaagaagag acaatggcta cagcaactgg agtaaaacaa gtagtttagc 2280
 tacagatcta acctttttgt aacaccccaa ccattctctc tttttttgct atattgaaac 2340
 actgattttt cttaaatat ttacccaact cctaattgaa tataacaacg aggtgcttct 2400
 acttctccac atttccaaca ataaaacatg aatcaacatc aatattgttg caattattca 2460
 45 aactcttaac atctccacct cccactaat gatcgatatt atatcaaaac cattggaaat 2520
 ttagtttggg tttcatttga atttcggtca agaaaattaa aagtaaaaaa gaaaaaaa 2580
 atttattatt attattcggg tcatatttgc cgcaaaaacca aattccatca tcatttcaca 2640
 atataatata aaaagtcttc aatcttacac cttgcaaaaa gtttcaattt tttttataa 2700
 aatatttctc tatattctaa ttgttacatt tattctttac ttctaataca acaactata 2760
 50 tatcaatatt atgtttgaag taggtgaaaa atatcctggt gaaagcagca gtagttcaaa 2820
 tgacatagaa tctcgtgggt ttcaacctat aacatccctc aaagacaata aatcaatagg 2880
 aatgatagag aaagataatg atgatctatc atgtgaacaa tatagtactt gtgatgaagt 2940
 caaaagagat ttaaaagcaa gacatgttct tatgattgac attggtggta caataggtag 3000
 55 agggttattc atatccactg gttctttact tcacaccact ggtccagtaa tgtcattaat 3060
 atcattttta ttgttcacaa ctttagcata ttcagttaca caatcacttg gggaaatgac 3120
 aacatatatc ccggtttctg gatcatttgc ccaatttata actcgttggg tttcaaaaag 3180
 ttgtgggtgct gctaattggt gggttatattg gttttcatgg gccataacat tcgctttaga 3240
 attatcagtt gttggtcaag tcatacaata ttggactgat gctgtacctt tagctggttg 3300
 60 gatttccatt ttttctgtct tattaactac atttaattta ttcccggtga aatattatgg 3360
 agagggtgaa ttttggattg cttcaactaa agtaattgct attgttgggt ggctcatata 3420
 tgcattttgt atgggtttgt gggctggtaa aactggacca gttgggttcc gttattggcg 3480
 gaatggatat gcatggggtg atgggatgat agttctgaat aatggtaaat acgccatttc 3540
 65 tttcatta t ggcttatca atgctgtttt tactttccaa ggtactgaat tggttgctgt 3600
 tactgcggtt gaagcttctc caagagcaat ccgtagtgca attaaaaag tcatgttcag 3660
 aattttggta ttctatgtct tgtgtatgct tttcattggt cttttggttc cttacaacga 3720
 tccaaagctt actcaagatg gtggttttac aagaaactct ccattcctta ttgctatgga 3780
 aaattccggg actaaagttt taccacacat tttcaatgca gtgatcgta caacaattat 3840

DE 100 23 130 A 1

ttcagctggt	aattccaatg	tttattcggg	atcacgtatt	ctttacggyl	tagcccaage	3900	
tggtgtagct	cctaaatttt	tccttaaaac	taacaaaggt	ggtgttccar	actttgctgt	3960	
cttggttact	gcggcatttg	gtgcattggg	atatttagca	tggtcggaa	atggtaataa	4020	
agcttttact	tggttattga	atattattgc	cactgctgga	ttgatcgctt	ggggattcat	4080	5
ttctgtgagt	catgtcagat	tcattgaatgt	tcttagaaaa	agaggtttta	gtcgagacat	4140	
tttaccttat	aaagcttttt	tcattgccata	tagtgcatat	tatgccatta	ttattatatt	4200	
cattgtttgt	ttgattcaag	gtttcacagt	gttttgggac	ttcaatgcta	gtgatttctt	4260	
cactgcctat	atcccggtga	tattatttgt	tggtcttttg	attggtttcc	actttttctt	4320	
ttacgggttt	ggtaaagatt	cttttaaatg	ggaaaacata	ttaatcccat	tggtatgatt	4380	10
tgatattgat	tctggtgtta	gagatattaa	tgatgctgaa	tttgatgtac	ctgaacctaa	4440	
aaatgtttgg	gaaagattct	ggttacttat	tgcttaattct	taatttatat	aatttaatac	4500	
ttaatggaca	tagagctttt	cagcgattat	aatagaaact	gattatactt	atttaattta	4560	
aatctattta	caaattttct	tgaagagtgg	ggcgccggtt	atacaaaact	aacaacgtaa	4620	15
taattctgtt	taccaactct	aaccaacaac	aatttaccat	caatcaaatg	attatcaaca	4680	
tcaataata	taacatcatc	tggtacctca	atttgatttc	tgtccaatcc	catgtataca	4740	
ccaccagctt	taatcaatct	tctcattttca	cccttttgatt	taccaacaat	atcagctaat	4800	
aatgcactca	atttgatttc	ttcatcaggt	gaaggcttat	ttctttttaa	caaaatacct	4860	
gatcttttaa	aattttctat	caatttatca	gcgcttacat	tatcattaaa	tggttgatct	4920	20
ggagtagggg	ataaaaatcc	cgtataaaac	gccatttcgt	caccaacacc	aacaccatgg	4980	
atcaaatcaa	caacttcacg	tgctaaaaca	cgttgagcaa	tacgtaaaac	aggatcactg	5040	
ttatgtttag	gtaataattc	accttcaatt	catttcaagg	gcaataatgt	gaacactttt	5100	
aataatttgc	ccactatata	atctggaaca	ttaatgaaat	attgatacat	ttgataagga	5160	25
gtggtcaaac	tagaatcaat	aaatactgca	ttccagcggt	atttaccaaa	tttctcacca	5220	
ctagaagtag	tcaataatgg	aacagtaagt	ccataagctt	catgtttctt	gccatgaaat	5280	
ttcttcaaac	gtgaaattaa	atcaatacca	gcagtaatat	ttcccccatt	atcatttctt	5340	
ccaacttgca	tattaacatt	ttcatccttg	tataaatgcc	aaaaatcata	agcttgtaga	5400	
atctgatagg	taaatccatt	gaatccaatt	ccaccagctt	ctaattctga	ttgaatggaa	5460	30
tcacgtgcta	acatcgaact	aactctaata	tgtotaccat	atgtagccaa	aaattccaac	5520	
atcttcacgt	tttcccacca	tgaagcatta	tttaccgatg	tagtatcacc	gactttttca	5580	
gtcttgggga	attgtcttga	ttggcatat	tctatcccat	tactcaaaaa	tgtagaaatt	5640	
tgctgtttga	tttctgtcac	attatcttca	acttcaactt	catcaatctt	gttacgctct	5700	35
gttttctctc	caattggatc	ttcaacaagt	ccagtagcac	ctccaacaag	ttcaacaaca	5760	
tcattaccac	tcattttgaa	atgtaataac	accattaatg	gtaataaatt	acctaaatgt	5820	
agtgatgatg	ccgtaggatc	agcaccacaa	tataatttga	atttgtgatt	agaaccacgt	5880	
ttagtcaatt	tatataaatt	atcatcggtt	attgattcaa	ttaaatgtcg	actttgtaaa	5940	
tatttctaata	atgaattgtc	gggattgggt	tctggtgtta	aatotttggc	ttcagtcatt	6000	40
tcatagatgg	taggaatgat	agtgactgga	tctcttgcaa	ttgttgaaat	aaatctagca	6060	
agccttctaa	tcaaagggtat	gtttctggta	tggtttttca	acatattact	tgatgctcgg	6120	
ttgaacttct	gggtgtcgtt	tcttcgattg	aattttttct	tgtagcttca	ttagcgggct	6180	
tatttgcctat	tcgcggttta	atttttaaag	aaagccgcaa	attcaaatcc	aaatccatct	6240	45
caagctgaga	tttttcttta	attttttttt	ttttcacttt	actgatatca	ttctaatacat	6300	
taaacatata	aagctcctaa	accaatgaca	gatcagatta	aaggggatga	acataaccac	6360	
gtaaatggta	gtaaaaaaag	aaagagaaag	agaaataaga	acaagaaaaa	tgacaacaac	6420	
acaccagtag	agacttccga	accaataccg	acacctgttt	atgaagatga	tatccatcga	6480	
caaaataaaa	agttcaaat	caatgaggaa	ggggaatgg	agaaacctca	agagtcacct	6540	50
gaagagggaac	aactagaatt	agtggcagat	caaggggaac	cttgactga	agaaccttta	6600	
ccacaacatg	aaggtttcga	agagattgaa	gtaactgacg	acatagatga	aacagaagaa	6660	
ccagagaatc	ttccaacaag	gactcaacaa	gaaaaacatc	aacacggtaa	gaataaattt	6720	
aaacaaaagc	ttgaattcaa	aagaaaaacc	gttgatatata	aagatcaaga	tgatgaagac	6780	
gatgagggaag	aaaataatac	tttcaatttt	tcacaaaatt	cgtttcaact	tgagccacc	6840	55
gccaacaat	tgttacaaat	tagagagaaa	ttgccatttt	atcatcataa	ggataaaatc	6900	
attgaatgca	ttaataataa	tcaagtcaat	atcgtcattg	gtgaaaccgg	ttcaggtaaa	6960	
tcaacacaaa	tccttcaatt	tttaatgcca	gaaaacccaa	aatgatttgg	cgtgacacaa	7020	
ccaagaagag	ttgccgctgc	ttcttttagca	gcaagagtaa	gtgaagaata	tggtatgtaa	7080	60
ttaggtoaag	atgttgggtg	tcaagttaga	ttcactaata	tgactaacag	acaaacaaaa	7140	
ttgaaatatt	taactgatgg	tatgcttota	cgagaaatca	tgcttgatct	gaatttgact	7200	
aaatattcaa	caattatcct	agatgaagcg	catgaaagaa	ctattttgac	tgatttaata	7260	
atgggggttt	tgaacaaat	tattacttct	ggtaaaaaga	aagatttgaa	aatcgtagtt	7320	
atgagtgtca	ctttgaatgc	cgaattattt	agtaatttct	ttgataatgc	tcctatttta	7380	65
tacattgaag	gtaaaatgta	tccagtttca	caatttctact	tagatgctga	atctgaagat	7440	
attgtggata	ccatgatcag	aagtataatt	caaatcaatc	ttaatgaacc	cgagggggat	7500	
attctttgct	tcttacctgg	gcaagaggaa	attgataatt	gtgttaaaag	tttagaacia	7560	

DE 100 23 130 A 1

ttagcacctc aactacctag ggaggcacca ttgtttgttc ttttaccttt atatgcagct 7620
 ttatcacctg gccacaatc taaaatatc gaataatlac ccaagggaag aagaaaagt 7680
 attttggcg caaatattgc tgaacatcc attactgttt ctggtgttaa atatgttata 7740
 5 gattccggat taaggaaaat taaagtgttg aaacataatt taggactttc tacattattg 7800
 actaccctta tttcacaagc ttcagcaaga caaagagccg ggagagcagg tagagaatct 7860
 gaaggtaaag tattcagatt atatcctgaa tctacttata tggcacttcc aaaacaacaa 7920
 gaatctgaaa taaaagaaa tgatattatt ttaccagtt ttgac 7965

10

<210> 11

<211> 5158

<212> DNA

15 <213> Candida albicans

<400> 11

aataattatc attagtcaat tcaacaacta taggagattt agcagcaatc tottgagagt 60
 tccttcctcg acatctaaca acaacttggg tatttgacat tgatgataat gctgctatga 120
 20 gtattaattt aactgaaatc acaagatgaa gaatgaaaac aacaacaaca aagagaaaga 180
 gtttggcaac gggagaggaa gagaaagtgt aaacaaaaac aaacaacatc aaaaatttac 240
 accataaaaa aaaattagaa gtcgtgattg aactatatgc aggccactat aagaagatat 300
 taaaactact ctgattgaat gaatgaatga ttatataaat cctctctttc tctcaactta 360
 25 tagccttaat caaagaaatc atcgtcatct tcatcatcat cagcagctat attttctcta 420
 ttgaaagtta tttttgtttg ttgcttttgt tgactatctc tacttaatcc atctaattat 480
 tgcacaatat ctttttcacc aagtttttga tgtatttgac ccattgaata taatttaata 540
 atataatttt ctactgcttg agctctatcg ggtctaacaa tctttacacg acttaatctt 600
 tctctagctt cattagttaa gactcgattt aatatggtta tggctcatatt ctcttgtgcc 660
 30 agatcttgtg cgccaccocga agaagaagaa gatggattgg tactactgcc acctccggca 720
 gcatttcttt gtaattctgc taatcttgcg tgtcttatag catttaattc tgcgtcatcc 780
 ataagtataa gttgtgaatg aatggagaag gtagtagtatt aaataaatta gtgtggatag 840
 agtagtcagt cagtcagcca agtgaatagg gaagtaagga aaaatttttg tcacatttaa 900
 35 cagcaacttc ctgatcaaa gagaagaaga gaaaattttt tttctgtcat cagctgcacg 960
 acctttaaat caattgacaa ttcaaaaaat ttgaacaaca acacaacaca actcattctc 1020
 tctttctctt tctctctctc tctctgtgaa aaaaaaaaaa aaagtaaggg acaataaaga 1080
 aatcaaacaa tcaattaaac aaagttaaaa caggaaacttt ttctattcaa gttcaaatgt 1140
 aaagagaaag agaaatagaa agaaaaaaa aatttagttc aaattggaat ctgtgtttat 1200
 40 ttagtttcat ttctatatat cttgtcctca tatactatca acatttagat tgatttgaat 1260
 ccagaatcaa caatttcaac aattcttcag attttgatat agtgattctt atttgacata 1320
 cttractact accaatacag tcacataatt acatatataa atataatag agtgggtttt 1380
 cggaaacttt tctcctaga tttaatatag aatccctttc cctaattttt ttttgcatca 1440
 45 acatttactt aaaaacttca accccaccaa ctcttaaccc taatatttcc ccttctttt 1500
 tttgcatata agactccac aatgagttca gataaatcaa atttactaaa aaataacaag 1560
 attgtctttc ttggtgatca aagtgttggg aaaacatcat taatcaccag atttatgtat 1620
 gatacatttg atgaaactta tgcgtgccacg attggaattg attttttacc gaaaacaatg 1680
 tatttagaag aaggtaaaac cattagatta caattatggg atactgccgg acaagaaaga 1740
 50 tttcgatcat taataccttc atatataga gattctcatg ttgcagtaat atgttatgat 1800
 ataaccaata aaaaatcatt tgataatctt gataaatgga ttaaagatgt taaattagaa 1860
 cgagggtgat atgtaataat agtattagtc ggtaataaac tggatttagc tagtgataaa 1920
 cgacaagtta gtttagatga tgttgaaaat ttacaaatta aaattgggtc taattttttc 1980
 55 attgaaactt caactaaagc aaatcataat gttaaattat tatttaaaaa aattgtctca 2040
 tcattacctg attttaatac agattccaat gataaatcaa atgataataa taataataat 2100
 aataataatc aactggaaac tattgatata actattgata atactgcacc aaatcotcaa 2160
 ggtaccagca catgttgtta gactagaatc ttagtgtaag aactaataaa aaaaacagagc 2220
 aatgggtaga taatattcta agtatattaa cagttcatac aacaacaacc cacacacaca 2280
 60 catatatata ctatatatat atataactta tttaatcaat tagatcaaat tcccaatttg 2340
 ccgactgtat acgaagtttt aatttatcta atctctcatt cattttcttt ctgtcttgt 2400
 catatgcaac cagctcaaca tgtgacacat cagcaatctt cttggtcgaa tacagttttg 2460
 taataataac attatgaatt atatcatctg tcacattgat ttgtctttct aaatcatcaa 2520
 65 tatcagcaat agcttgtgtc attgatcgaa gtggttcttc attagactta ttatcattat 2580
 cataggcaaa ctttatttca ttattgtgtc gttgtatttt aatagttata tcagtaatta 2640
 atttatcaat ttcttcatat tgttcaaaata attcattagg atcaaatgga ggggttttgc 2700
 cagtttgagc ttgacaacat ttaagaatta atgatttaag ttcaccagca tctctttcca 2760
 agttcttttt taaatttaat gtttcagcta atttcatctt ctctcacaaa atataatata 2820

DE 100 23 130 A 1

actcaattat	tgggttgaag	attatacaga	atasagtata	tgaaaatgzz	aaaaaatgg	2880
ggtgagaggt	aaatgtatcc	gaatttataa	ttctgttcat	agcgyayaaa	autataat	2940
tatttttttt	ttggtagtcc	ggtttagatt	cctctttgct	ttattccctt	atgcaccctg	3000
gcatacacia	aagtcatttg	attgctttct	cttgttaagg	cttttggsgt	tgggggtgga	3060
gtaattgtcg	ttggttgtgt	tgctgttcc	gatacagtg	aatagagata	tgactaat	3120
gtattggtat	gtttatgttt	acacaacaca	tatgagtc	cgaaaaatca	attggttga	3180
tctgacttct	cctggaacta	aattctataa	tttcatcaac	aattgttagc	aaatgtagac	3240
aaatgttgtg	gtttcgtcta	gctcaatata	accatcaagg	tttgttaagc	ctccttcctt	3300
tattattttt	gcctcttgaa	aggcattttt	gatgtaacaa	agtgtattcta	caattgttgc	3360
gagcaaat	ttggcaaaaca	tcttttgtga	agaatcata	acctccatt	cgtttgttcg	3420
ttttgttagc	tcattggctg	atgggttctt	tagttgctat	gaatactgct	gctctgtttt	3480
caaaatcctt	ttggtgggaa	ggttctaccg	attgaggttt	aactgttatt	atcgtgtaag	3540
tgtgttccctg	actccgaatt	tttgtctata	aatagacct	gaaaagttca	ctttttttca	3600
aatttttttt	tattcccttt	ttcttttttc	taatcctcat	taacaaatca	tattcaaaaca	3660
aatcaatcat	tttatgcatt	gagtcgtatt	aattgttgtt	tgttgggtat	agcttgttgg	3720
ttgattgatt	ggttgggtgg	tagtataaac	attttcatta	ctctaaggc	ctcctcagta	3780
aagttggcta	cggcacttaa	acaacgtgct	atattgacaa	agaattgtc	tgaattagat	3840
gataaaatac	aatcttcatt	gattctgcaa	gttgggtatga	aaaaaatcaa	tgatccagat	3900
aaattgtatt	tagattatgt	tgctaaatct	caagaattgg	ctaaattggt	atcatcaata	3960
aattatacta	ataatataac	ttcaattgaa	cttgatttga	caatgggaaa	gtatgataat	4020
actataaaaa	caattaatga	tgcatataat	tgtcagagacc	gaatatttaa	aaaattacaa	4080
tttgtgaaaa	aaatatcaac	agcaggtaaa	gaacaaccat	tagattccaa	agatgaatt	4140
aaatttgtat	catttatgtg	tgttgataaa	tatgataact	tggcccaaga	attraatact	4200
caatttgaga	atttgaattt	gaaattacaa	gaaataaatt	ggcaagttga	tcttgttgag	4260
atataaaaag	gatagtggtg	ctggatcgcc	attgataata	ttctttactt	gttactttat	4320
gtaaaaggat	ttaaaaata	ttgttggtag	tactcgtttc	ctccctccca	aatcgaataa	4380
tagaactata	gaaccatata	ccccctataa	ttattttatc	tgattttatt	agttataaag	4440
tacaaatcta	ttatcaattg	ttttattatt	tagtattttc	ctccaaagtt	ttgaactttt	4500
gttttttatg	gttctagtcc	tttattcttg	tttttgggga	tttaggggtg	ccgcttgatt	4560
tgttgaactt	taattgatgc	tttgtttagg	catagtaatc	aagaaaagga	agataatgaa	4620
agggtaggga	atgagtagga	gggcgggttc	ggggacaata	tacatgtata	gttacgtaca	4680
ttatgttaa	tatattctta	aaattcctag	tttgtaaat	aattgatggg	gttgtgtct	4740
ttgtattttt	aaagtattca	aaaattttga	gtcaatttcg	ttaccaaatc	ttaatgaata	4800
gtaacacgct	taaccaaat	tcaacaaaaa	gtttcatacg	accaacaaact	tatatgcttt	4860
tcagtatgta	tatatcttcc	atatttttat	ttgtatatga	ttgaattgat	aattgtaata	4920
gagttaaaag	aatgaagaag	aagaagaagt	gggtttttgc	aaccaacaga	acagttaggt	4980
tattcttctg	tacacgacca	gatcaaatat	gtatgtgaga	gagagacgga	aatagaattt	5040
tctggaaga	aaaaaaaaaa	aaaatttcc	tcctgttttt	ctctcgcccc	gtgtgggtgg	5100
gtctctctca	ctgttgtgta	attcgtacca	acaattccgg	agccaaattt	ctttcacc	5158
<p><210> 12</p> <p><211> 968</p> <p><212> DNA</p> <p><213> Candida albicans</p>						45
<p><400> 12</p>						50
cttctctcac	aaaatataat	ataactcaat	tattggttgt	aagattatat	agaataaagt	60
atatgaaat	gaaaaaa	tgggtgaga	ggtaaatgta	tccgaattta	taattctgtt	120
gatagcggag	aaaagtataa	ttttattttt	tttttggtag	ttcgttgtga	gttccctctt	180
gctttattcc	cctatgcacc	ctggcataca	caaaagtc	ttgattgctt	tctcttgtta	240
aggcttttgg	ggttgggggt	ggagtaattg	tcgttgttgt	tgttgctgtt	cctgatacag	300
tggaatagag	atatgactaa	ttggtattgg	tatgtttatg	tttacacaac	acatatgagt	360
caacgaaaaa	tcaattggct	tgatctgact	tctcctggaa	ctaaattcta	taatttcac	420
aacaattgta	ggcaaatgta	gacaaatgtt	gtggtttcgt	ctagctcaat	ataaccatca	480
aggtttgtta	agcctccttc	ctttattatt	tttgctctt	gaaaggcatt	tttgatgtaa	540
caaagtgatt	ctacaattgt	tgcgagcaaa	ttattggcaa	acatcttttg	tgaagaatc	600
ataaccttcc	attcgtttgt	tcgttttgtt	agctcattgg	ctgatgggtt	ctttagttgc	660
tatgaatact	gctgctctgt	tttcaaaatc	cttttgttgg	gaaggttcta	ccgattgagg	720
tttaacttgt	attatcgtgt	aagtgtgttc	ctgactccga	atltttgtct	ataaatagac	780
ctagaaaagt	tcactttttt	tcaaattttt	ttttattccc	ttttcttttt	ttctaactct	840
cattaacaaa	tcatattcaa	acaaatcaat	cattttatgc	attgagtcgt	attaattgtt	900
gtttgttggg	tatagcttgt	tgggtgattg	atcgggttgg	tngtautaa	aacattttca	960
ttactcta						968

1. Nucleotidsequenz, welche für die Clonierung und Expression eines in hyphenspezifisches Protein codierenden Gens geeignet ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:
 - (a) einer Nucleotidsequenz, definiert in SEQ ID Nr. 1, 2, 3, 4, 9, 10, 11 und 12 eines komplementären Strangs oder Teils davon,
 - (b) einer Nucleotidsequenz, codierend die Aminosäuresequenz, definiert in SEQ ID Nr. 5, 6, 7 und 8 eines komplementären Strangs oder Teils davon und
 - (c) einer Nucleotidsequenz, die mit einer der (a) oder (b) genannten Nucleotidsequenzen hybridisiert.
2. Nucleotidsequenz nach Anspruch 1, welche ein regulatorisches Element ist und in SEQ ID Nr. 12 dargestellt ist.
3. Nucleotidsequenz nach Anspruch 1, welche eine proteincodierende Nucleotidsequenz ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID Nr. 1 bis 4.
4. Nucleotidsequenz nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die eine DNA- oder RNA-Sequenz ist.
5. Vektor, enthaltend eine Nucleotidsequenz nach einem der Ansprüche 1 bis 4.
6. Vektor nach Anspruch 5, wobei die Nucleotidsequenz unter der operativen Kontrolle mindestens eines regulatorischen Elementes steht, das die Expression einer translatierbaren RNA in pro- oder eukaryotischen Zellen gewährleistet.
7. Vektor nach Anspruch 6, wobei das regulatorische Element ein Promoter, Enhancer, Silencer oder 3'-Transkriptionsterminator ist.
8. Vektor nach einem der Ansprüche 5 bis 7, wobei das regulatorische Element eine Signalsequenz zur Lokalisierung des Proteins innerhalb bestimmter Zellorganellen, Kompartimente oder des extrazellulären Raums ist.
9. Vektor nach einem der Ansprüche 5 bis 8, wobei der Vektor ein Plasmid, Cosmid, Bakteriophage oder Virus ist.
10. Wirtszelle, enthaltend einen Vektor nach einem der Ansprüche 5 bis 9.
11. Wirtszelle nach Anspruch 10, wobei die Wirtszelle eine pro- oder eukaryotische Wirtszelle ist.
12. Wirtszelle nach einem der Ansprüche 10 oder 11, wobei die Wirtszelle eine Bakterienzelle, Hefezelle oder Säugezelle ist.
13. Verfahren zur Herstellung eines hyphenspezifischen Proteins, wobei eine Wirtszelle nach einem der Ansprüche 10 bis 12 in einem geeigneten Kulturmedium unter Bedingungen kultiviert wird, die eine Expression des hyphenspezifischen Proteins erlauben und dieses gewonnen wird.
14. Protein mit der Aminosäuresequenz, dargestellt in SEQ ID Nr. 5, 6, 7 oder 8.
15. Protein, hergestellt nach dem Verfahren gemäß Anspruch 13.
16. Antikörper, der spezifisch gegen ein Protein nach einem der Ansprüche 14 oder 15 gerichtet ist.
17. Antikörper nach Anspruch 16, der ein monoklonaler, polyclonaler und/oder modifizierter Antikörper ist.
18. Antikörper, der gegen einen Antikörper nach Anspruch 17 gerichtet ist.
19. Diagnostische Zusammensetzung, enthaltend eine Nucleotidsequenz nach einem der Ansprüche 1 bis 4, einen Vektor nach einem der Ansprüche 5 bis 9, ein Protein nach einem der Ansprüche 14 oder 15 und/oder einen Antikörper nach einem der Ansprüche 16 bis 18.
20. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Nucleotidsequenz nach einem der Ansprüche 1 bis 4, einen Vektor nach einem der Ansprüche 5 bis 9, eine Wirtszelle nach einem der Ansprüche 10 bis 12, ein Protein nach einem der Ansprüche 14 oder 15 und/oder einen Antikörper nach einem der Ansprüche 16 bis 18, gegebenenfalls zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger.
21. Verwendung einer Nucleotidsequenz nach einem der Ansprüche 1 bis 4, eines Vektors nach einem der Ansprüche 5 bis 9, einer Wirtszelle nach einem der Ansprüche 10 bis 12, eines Proteins nach einem der Ansprüche 14 oder 15 und/oder eines Antikörpers nach einem der Ansprüche 16 bis 18 zur Herstellung eines Medikamentes für die Behandlung von durch Arten der Gattung *Candida* verursachten Krankheiten.
22. Verfahren zum Auffinden und Identifizieren therapeutisch gegen durch Arten der Gattung *Candida* verursachten Krankheiten wirksamer Substanzen, wobei eine zu testende Substanz in einem geeigneten Medium mit mindestens einem Agens, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer Nucleotidsequenz nach einem der Ansprüche 1 bis 4, einem Vektor nach einem der Ansprüche 5 bis 9, einer Wirtszelle nach einem der Ansprüche 10 bis 12, einem Protein nach einem der Ansprüche 14 oder 15 und/oder einem Antikörper nach einem der Ansprüche 16 bis 18 in Kontakt gebracht wird und eine Interaktion zwischen den zu testenden Substanzen und einem der genannten Agenzien nachgewiesen wird.